

Rec'd PCT/PTO 03 MAY 2005 533699

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/043957 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 471/04, A61K 31/44 // C07D 235:00, 221:00

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003277

(22) Date de dépôt international :
4 novembre 2003 (04.11.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/13802 5 novembre 2002 (05.11.2002) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : LES LABORATOIRES SERVIER [FR/FR]; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : RAULT, Sylvain [FR/FR]; Route de Saint-Pierre sur Dives, F-14370 Moult (FR). LANCELOT, Jean-Charles [FR/FR]; Tour en Bessin RN 13, F-14400 Le Bourg (FR). KOPP, Marina [FR/FR]; 42, rue de Lebissey, F-14000 Caen (FR). CAIGNARD, Daniel-Henri [FR/FR]; 22, avenue de la

République, F-78230 Le Pecq (FR). PFEIFFER, Bruno [FR/FR]; 47, rue Ernest Renan, F-95320 Saint Leu la Forêt (FR). RENARD, Pierre [FR/FR]; 3, avenue du Parc, F-78150 Le Chesnay (FR). BIZOT-ESPIARD, Jean-Guy [FR/FR]; 2, rue de la Convention, F-75015 Paris (FR).

(74) Mandataire : LES LABORATOIRES SERVIER; 12, place de la Défense, F-92415 Courbevoie Cedex (FR).

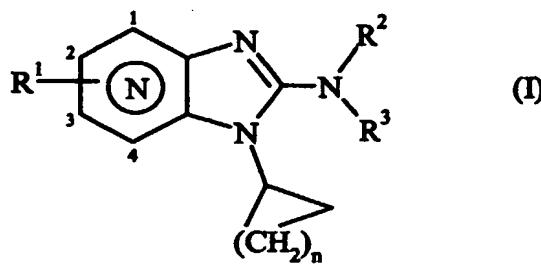
(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre : DERIVES D'IMIDAZOPYRIDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT



(57) Abstract: The invention concerns compounds of formula (I), wherein R¹ represents a hydrogen, halogen atom, an alkyl, polyhalogenoalkyl, cyano, nitro, hydroxycarbonyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, or dialkylaminocarbonyl group; R² represents a hydrogen atom, an alkyl, aryl group optionally substituted, heteroaryl optionally substituted or a R²⁰-C(X) group, R²⁰ representing an alkyl, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryl optionally substituted or heteroaryl group; X represents an oxygen atom, a sulphur atom, or a NR²¹ group, wherein R²¹ represents a hydrogen atom or an alkyl group; R³ represents a hydrogen atom or an alkyl group; n represents an integer between 1 and 6 inclusively, R¹ has the following meanings (A); their enantiomers, diastereoisomers, as well as their addition salt to a pharmaceutically acceptable acid or base. The invention is useful for preparing medicines.

WO 2004/043957 A1

(57) Abrégé : Composés de formule (I) : dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle, R² représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryl éventuellement substitué ou un groupement R²⁰-C(X)- avec : R²⁰ représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryl éventuellement substitué, X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR²¹ où R²¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle, R³ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle, n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6, la représentation R¹ signifie : leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.



Publiée :

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises*

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES D'IMIDAZOPYRIDINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT

L'invention concerne de nouveaux dérivés d'imidazopyridine, leur procédé de préparation
5 ainsi que les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Du point de vue structural, de très nombreux exemples de dérivés d'imidazopyridine sont connus dans la littérature particulièrement pour leurs qualités thérapeutiques. A titre d'exemple, certains dérivés sont utilisés dans le traitement des troubles du système nerveux central (WO 0153263), des infections virales (WO 0100611), des allergies (EP 144101) ou
10 des cancers (WO 0244156).

La protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) est une protéine kinase impliquée dans la réponse cellulaire du stress énergétique. Cette protéine est activée par une augmentation des concentrations intra-cellulaire d'AMP consécutive à une diminution de la concentration d'ATP , lors d'un exercice physique par exemple.

15 L'AMPK phosphoryle et modifie l'activité d'enzymes-clé du métabolisme glucido-lipidique. En effet, l'AMPK joue un rôle important dans la lipogénèse puisqu'elle inhibe la synthèse des acides gras et du cholestérol par inactivation de l'acétyl CoA Carboxylase et de l'HMGCoréductase. L'AMPK diminue l'expression de la Fatty Acid Synthase (FAS) qui contrôle la synthèse des triglycérides.

20 Par ailleurs, l'AMPK diminue également l'expression d'un des enzymes clés de la néoglucogénèse (PEPCK) ce qui se traduit par une inhibition de la production hépatique de glucose.

Enfin, l'AMPK augmente l'utilisation du glucose en facilitant le transport du glucose dans le muscle.

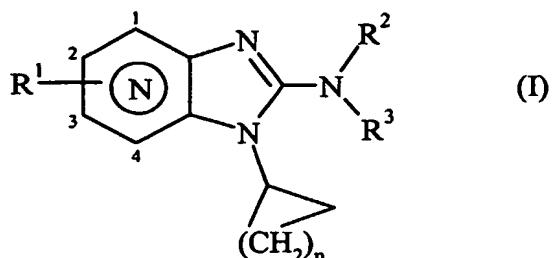
25 Toutes ces propriétés concourent à faire de l'AMPK une cible de choix dans le traitement du diabète et des désordres métaboliques qui lui sont associés et confère donc à la recherche d'activateurs pharmacologiques de l'AMPK un intérêt essentiel dans le traitement de ces pathologies [voir Winder WW and Hardie DG: AMP-activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes; Am. J. Physiol., 40:

- 2 -

E1-E10, (1999) et references citées].

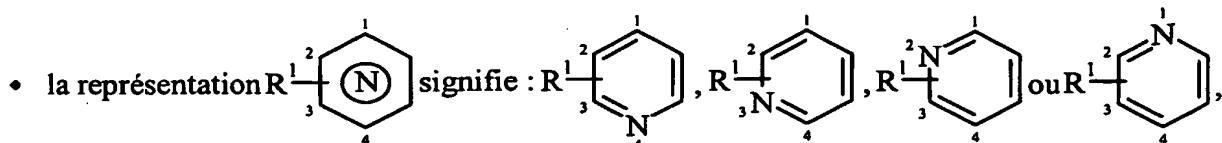
La demanderesse a présentement découvert de nouveaux dérivés d'imidazopyridine de structure originale cycloalkylimidazopyridine leur conférant des propriétés d'activateur d'AMPK et plus précisément des propriétés antidiabétiques et antihyperlipidémiantes.

5 Plus particulièrement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R¹ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle,
- 10 • R² représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou un groupement R²⁰-C(X)- avec :
 - R²⁰ représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR²¹ où R²¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,
- 15 • R³ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,
- n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6,



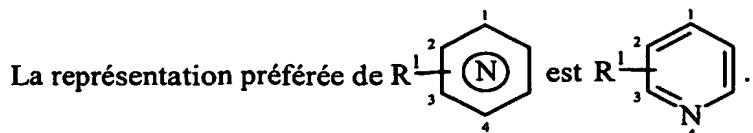
20 leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou biphenyle,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le monocycle ou dans le bicyclette 1, 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions aryle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-\text{C}(\text{O})\text{R}_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, etc...



- 4 -

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés pour lesquels R¹ représente un atome d'hydrogène.

Des composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels R² représente un atome d'hydrogène ou un groupement R²⁰-C(O)-.

- 5 Un autre aspect avantageux concerne les composés de formule (I) pour lesquels R³ représente un atome d'hydrogène.

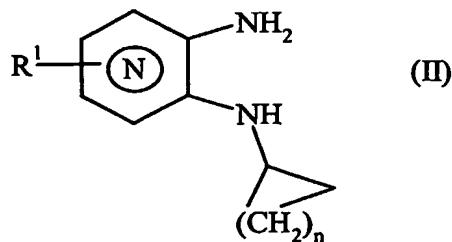
Le groupement R²⁰ préféré de l'invention est le groupement alkoxy et plus particulièrement le groupement éthoxy.

- 10 Dans les composés préférés de l'invention, n représente un entier égal à 4, 5 ou 6 et plus particulièrement 5.

Un aspect particulièrement avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R¹ représente un atome d'hydrogène, R² représente un atome d'hydrogène, ou un groupement R²⁰-C(O)- avec R²⁰ représentant un groupement alkoxy, et n est égal à 4 ou 5.

- 15 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement la 3-cycloheptyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine et la 3-cyclooctyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine.

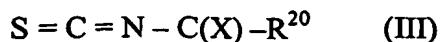
L'invention concerne également le procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisés en ce que l'on utilise comme produit de départ les composés de formule (II) :



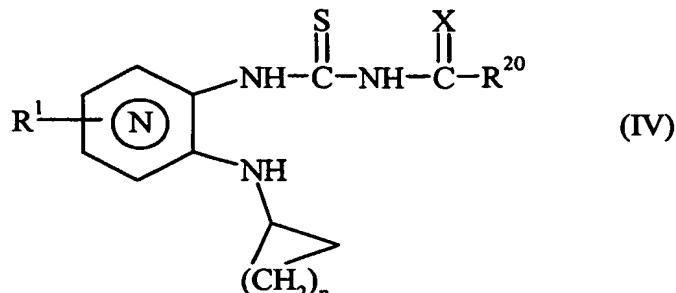
- 20 dans laquelle R¹ et n sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (II) qui

- 5 -

se condensent aux dérivés d'isothiocyanate (III) :



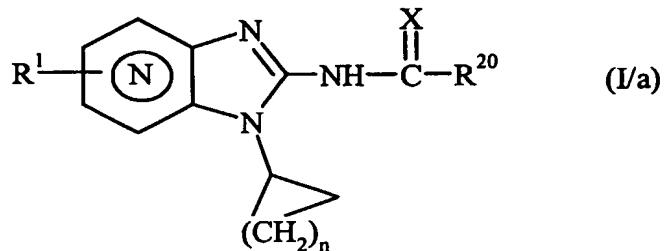
dans laquelle X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux intermédiaires de formule (IV) :



5

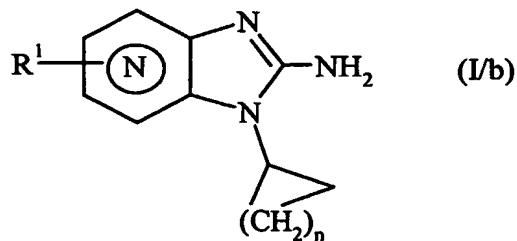
dans laquelle R^1 , n, X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (IV) qui subissent une cyclisation intramoléculaire en milieu basique et en présence de catalyseur approprié pour conduire aux composés (I/a) :



10 cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R^1 , n, X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I),

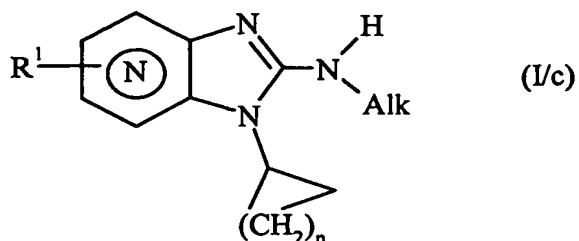
composés de formule (I/a) qui en milieu acide se transforment éventuellement en composés de formule (I/b) :



15 cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R^1 et n sont tels que définis dans la formule (I),

- 6 -

composés de formule (I/b) dont la fonction amine peut être fonctionnalisée en milieu basique, à l'aide d'halogénure d'alkyle Alk-Z (avec Alk représentant un groupement alkyle et Z un atome d'halogène) pour conduire aux composés de formule (I/c) :



5 cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R¹ et n sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

10 composés de formule (I/b) et (I/c) qui peuvent, en milieu basique, éventuellement en présence de catalyseurs appropriés, réagir avec R² - Z' (avec R² tel que défini dans la formule (I) et Z' représentant un groupement nucléofuge comme un atome d'halogène ou un groupement trihalogénoalkyle) pour conduire aux composés de formule (I),

composés (I/a), (I/b) et (I/c) formant la totalité des composés de formule (I), et :

- qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
- 15 - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu :

- qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les groupements carbonyle, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,
- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

25 Les composés montrent notamment une excellente activité dans la réduction des taux triglycérides et de glucose sanguin. Ces propriétés justifient leur application en thérapeutique dans le traitement et/ou la prophylaxie des hyperglycémies, dyslipidémies, et

- 7 -

plus particulièrement dans le traitement des diabètes non insulino dépendants de type II, de l'obésité, de l'intolérance au glucose, et des complications diabétiques en particulier au niveau cardiovasculaire.

5 L'activité de ces composés est également recommandée pour le traitement et/ou la prophylaxie d'autres maladies incluant le diabète de type I, les hypertriglycéridémies, le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline, les dyslipidémies chez le diabétique, les hyperlipidémies et l'hypercholestérolémie.

10 La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

15 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermatiques, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la nature et la sévérité de l'affection ainsi que la voie d'administration. Celle-ci peut être orale, nasale, rectale ou parentérale. D'une manière générale, la posologie unitaire s'échelonne entre 0,1 et 500 mg pour un traitement en 1 à 3 prises par 24 heures.

20 Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les structures des composés décrits ont été confirmées par des techniques spectroscopiques et spectrométriques usuelles.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

25 **PREPARATION 1 : N²-Cyclohexyl-2,3-pyridinediamine**

- 8 -

Stade a : N-Cyclohexyl-3-nitro-2-pyridinamine

Un mélange constitué de 0,1 mole (15,85 g) de 2-chloro-3-nitropyridine et de 0,1 mole (11,50 ml) de cyclohexylamine est chauffé à 120°C pendant 4 heures dans 250 ml DMF en présence de carbonate de potassium (13,81 g). La solution est ensuite extraite par 200 ml d'éther et la phase organique est lavée trois fois à l'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, l'éther est évaporé.

5

Stade b : N²-Cyclohexyl-2,3-pyridinediamine

On introduit dans l'autoclave 800 ml d'éthanol, 0,05 mole (11,06 g) du dérivé nitré préparé au stade précédent et 3,5 g de charbon palladié. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 10 30 mn sous 50 kg d'hydrogène, puis agité horizontalement à température ambiante pendant 3 heures pour homogénéiser la solution. Après ce délai, la solution est filtrée sur büchner, puis sur double filtre pour éliminer les derniers résidus de charbon palladié et l'éthanol est évaporé sous pression réduite.

PREPARATION 2 : N²-Cycloheptyl-2,3-pyridinediamine

15 Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans la préparation 1, en partant au stade a de la cycloheptylamine à la place de la cyclohexylamine.

PREPARATION 3 : N²-Cyclooctyl-2,3-pyridinediamine

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans la préparation 1, en partant au stade a de la cyclooctylamine à la place de la cyclohexylamine.

20 **EXAMPLE 1 : 3-Cyclohexyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle**

Stade a : {[2-(Cyclohexylamino)-3-pyridinyl]imino}(diéthylamino)méthylcarbamate
d'éthyle

Un mélange de 0,02 mole (3,82 g) de 3-amino-2-cyclohexylaminopyridine de la

- 9 -

préparation 1 et de 0,02 mole d'isothiocyanate d'éthoxycarbonyle est agité dans 50 ml de DMF à température ambiante pendant 3 heures. La solution est alors refroidie à 0°C et 0,05 mole de dipropylamine puis 0,02 mole de chlorure mercurique sont ajoutés successivement. Au bout de 15 minutes, le bain de glace est enlevé et la solution est agitée
5 à température ambiante pendant 4 heures. Après avoir dilué la solution par 100 ml d'acétate d'éthyle, on la filtre sur célite et les solvants sont évaporés sous pression réduite. Le produit brut obtenu est ensuite recristallisé dans l'acétonitrile.

Stade b : 3-Cyclohexyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle

On dissout 0,0048 mole du composé préparé au stade précédent dans 100 ml d'une solution
10 de méthanol et de soude à 15 % (50/50). Après avoir chauffé la solution à reflux pendant 3 heures, le méthanol est évaporé. Le précipité ainsi obtenu est essoré, lavé à l'eau et recristallisé dans l'acétonitrile.

Point de fusion : 264°C

EXAMPLE 2 : 3-Cycloheptyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-ylcarbamate d'éthyle

15 Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans l'exemple 1, en partant au stade a de la 3-amino-2-cyclohephylaminopyridine de la préparation 2, à la place de la 3-amino-2-cyclohexylaminopyridine.

Point de fusion : 177°C

EXAMPLE 3 : 3-Cyclohexyl-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine

20 On additionne le composé de l'exemple 1 à 100 ml d'une solution de dioxane saturée en acide chlorhydrique gazeux et on chauffe la solution pendant 12 heures à reflux. Après refroidissement de la solution, le précipité est essoré, lavé au bicarbonate de soude puis recristallisé dans l'acétonitrile.

Point de fusion : 210°C

EXAMPLE 4 : 3-Cycloheptyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans l'exemple 3 en utilisant comme produit de départ le composé de l'exemple 2.

Point de fusion : 210°C

5 EXEMPLE 5 : 3-Cyclooctyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amine

Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans l'exemple 1, en partant au stade a de la 3-amino-2-cyclooctylaminopyridine de la préparation 3, à la place de la 3-amino-2-cyclohexylaminopyridine.

Point de fusion : 198°C

10

ETUDE PHARMACOLOGIQUE**EXAMPLE A : Activité de l'AMPK dans un modèle cellulaire : hépatocytes isolés de rat**

Les hépatocytes sont isolés selon la technique de Berry et Friend [J. Cell Biol, 43, 506-520 (1969)]. L'activité de l'AMPK a été mesurée selon la méthode décrite par Davies et al. [Eur. J. Biochem., 186, 123-128 (1989)]. Celle-ci implique la phosphorylation à partir de [γ -³²P]-ATP d'un substrat peptidique (SAMS), basé sur la séquence entourant le site phosphorylé par l'AMPK de l'ACC. La réaction de mesure de l'activité de l'AMPK se termine par le dépôt d'un aliquot du milieu réactionnel sur un papier de phosphocellulose (Whatman P81), sur lequel le peptide SAMS se fixe et dont la radioactivité est mesurée après lavage.

- 11 -

A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 4 active l'AMPK, après 30 minutes à la concentration de 500 µM, de 312 % (vs. la valeur basale) alors qu'à la même concentration dans les mêmes conditions l'AICARiboside, pris pour référence, l'active de 178 %.

EXEMPLE B : Activité hypolipémante

- 5 Les produits de l'invention ont été testés *in vivo* chez la souris obèse ob/ob, utilisé comme modèle d'insulinorésistance associée à l'obésité. A titre d'exemple, le composé de l'Exemple 4 baisse significativement les triglycérides à 125 mg/kg per os, alors qu'avec la metformine, la même diminution est obtenue à 250 mg/kg per os.
Dans ce modèle, les composés de l'invention se sont donc révélés être de puissants
10 hypolipémiants.

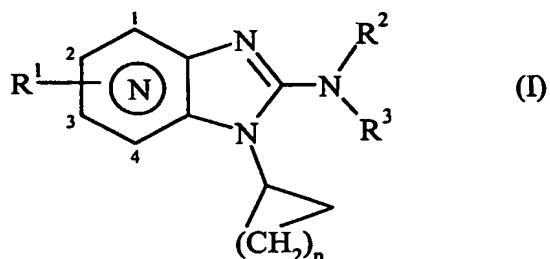
EXEMPLE C : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 5 mg :

Composé de l'exemple 4	5 g
Hydroxypropylméthylcellulose	2 g
15 Amidon de blé	10 g
Lactose.....	100 g
Stéarate de magnésium	3 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



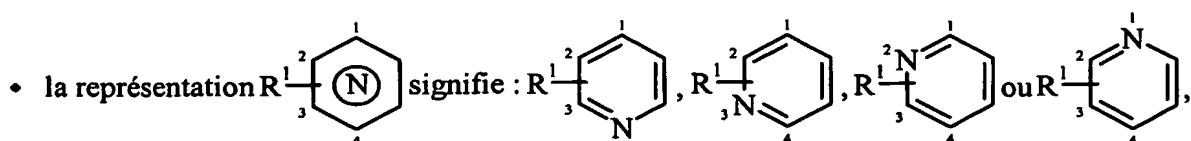
dans laquelle :

- 5 • R¹ représente un atome d'hydrogène, d'halogène, un groupement alkyle, polyhalogénoalkyle, cyano, nitro, hydroxycarbonyle, alkoxy carbonyle, aminocarbonyle, alkylaminocarbonyle, ou dialkylaminocarbonyle,

- 10 • R² représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, aryle éventuellement substitué, hétéroaryle éventuellement substitué ou un groupement R²⁰-C(X)- avec :
 - R²⁰ représentant un groupement alkyle, alkoxy, amino, alkylamino, dialkylamino, aryle éventuellement substitué ou hétéroaryle éventuellement substitué,
 - X représentant un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR²¹ où R²¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle,

- 15 • R³ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement alkyle,

- n représente un entier compris inclusivement entre 1 et 6,

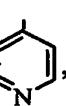


leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que :

- le terme "alkyle" désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alkoxy" désigne un groupement alkyle-oxy dont la chaîne alkyle, linéaire ou ramifiée, contient de 1 à 6 atomes de carbone,
- 5 - le terme "aryle" désigne un groupement phényle ou biphenyle,
- le terme "polyhalogénoalkyle" désigne une chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, contenant de 1 à 3 atomes de carbone et de 1 à 7 atomes d'halogène,
- le terme "hétéroaryle" désigne un groupement de 5 à 11 chaînons, monocyclique ou bicyclique, dans lequel au moins un des cycles est aromatique, comportant dans le
- 10 monocycle ou dans le bicycle 1, 2 ou 3 hétéroatomes, choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
- le terme "éventuellement substitué" associé aux expressions aryle et hétéroaryle signifie que les groupements concernés sont substitués par un ou deux substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle, alkoxy, polyhalogénoalkyle, hydroxy, cyano, nitro, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle) et $-C(O)R_d$ avec R_d représentant un groupement choisi parmi hydroxy, alkoxy et amino, étant entendu que le groupement hétéroaryle peut être en plus substitué par un groupement oxo sur la partie non-aromatique de l'hétéroaryle.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels la représentation 

correspond à  , leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 pour lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

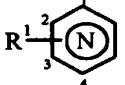
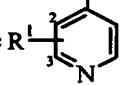
25 4- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour lesquels R² représente un groupement R²⁰-C(O)-, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 **6-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour lesquels R³ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, 5 ou 6 pour lesquels R²⁰ représente un groupement alkoxy, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 **8-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 pour lesquels n représente un entier compris inclusivement entre 4 et 6, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

9- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour lesquels
15  représente R¹ , R¹ représente un atome d'hydrogène, R² représente un atome d'hydrogène ou un groupement R²⁰-C(O)- avec R²⁰ représentant un groupement alkoxy et n égal à 4 ou 5, leurs énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

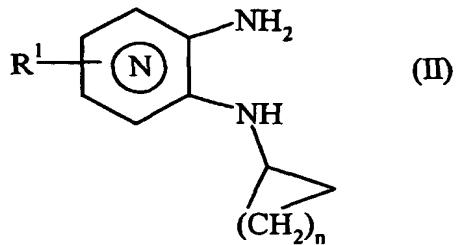
20 **10-** Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 6, 8 ou 9 qui est la 3-cycloheptyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine.

11- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, 6 ou 8 qui est la 3-cyclooctyl-3H-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-amine.

12- Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1,

- 15 -

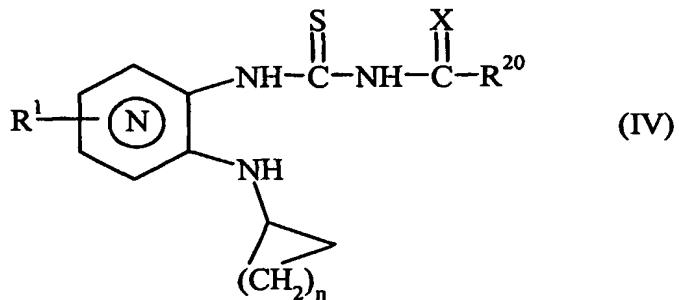
caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle R¹ et n sont tels que définis dans la formule (I), composés de formule (II) qui se condensent aux dérivés d'isothiocyanate (III) :

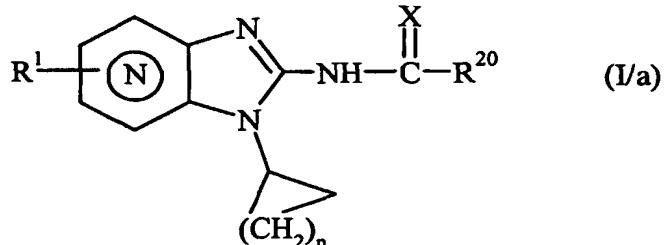
$$S = C = N - C(X) - R^{20} \quad (III)$$

dans laquelle X et R²⁰ sont tels que définis dans la formule (I), pour conduire aux intermédiaires de formule (IV) :



dans laquelle R^1 , n , X et R^{20} sont tels que définis dans la formule (I),

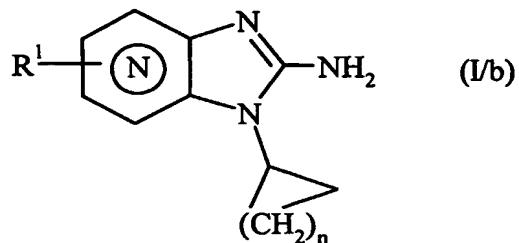
10 composés de formule (IV) qui subissent une cyclisation intramoléculaire en milieu basique et en présence de catalyseur approprié pour conduire aux composés (I/a) :



cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R¹, n, X et R²⁰ sont tels que définis dans la formule (I).

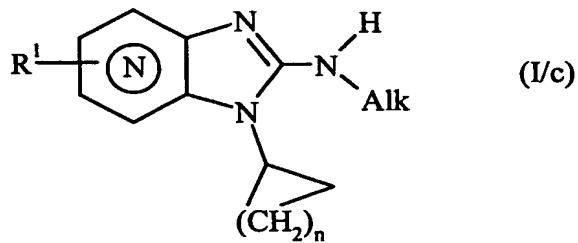
15 composés de formule (I/a) qui en milieu acide se transforment éventuellement en composés de formule (I/b) :

- 16 -



cas particuliers des composés de formule (I) pour lesquels R¹ et n sont tels que définis dans la formule (I),

5 composés de formule (I/b) dont la fonction amine peut être fonctionnalisée en milieu basique, à l'aide d'halogénure d'alkyle Alk-Z (avec Alk représentant un groupement alkyle et Z un atome d'halogène) pour conduire aux composés de formule (I/c) :



cas particulier des composés de formule (I) dans lesquels R¹ et n sont tels que définis dans la formule (I) et Alk est tel que défini précédemment,

10 composés de formule (I/b) et (I/c) qui peuvent, en milieu basique, éventuellement en présence de catalyseurs appropriés, réagir avec R² – Z' (avec R² tel que défini dans la formule (I) et Z' représentant un groupement nucléofuge comme un atome d'halogène ou un groupement trihalogénoalkyle) pour conduire aux composés de formule (I),

composés (I/a), (I/b) et (I/c) formant la totalité des composés de formule (I), et :

15 - qui peuvent être, le cas échéant, purifiés selon une technique classique de purification,
 - dont on sépare, le cas échéant, les stéréoisomères selon une technique classique de séparation,
 - que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable,

20 étant entendu :

 - qu'à tout moment jugé opportun au cours du procédé précédemment décrit, le ou les

- 17 -

groupements carbonyle, amino, alkylamino des réactifs de départ (II) et (III) peuvent être protégés puis, après condensation, déprotégés pour les besoins de la synthèse,

- que les réactifs (II), et (III) sont préparés selon des modes opératoires connus, décrits dans la littérature.

5 13- Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptable.

10 14- Composition pharmaceutique selon la revendication 13 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 utile pour la fabrication de médicaments utiles comme activateur d'AMPK.

15- Composition pharmaceutique selon la revendication 13 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type II non insulinodépendant, l'obésité, le diabète de type I, l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie et leurs complications cardiovasculaires.

15 16- Composition pharmaceutique selon la revendication 13 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I, II et ses complications cardiovasculaires.

20 17- Composition pharmaceutique selon la revendication 13 contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 utiles pour la fabrication de médicaments traitant le diabète de type I et II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03277

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D471/04 A61K31/44 // (C07D471/04, 235:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 638 568 A (ADIR) 15 February 1995 (1995-02-15) abstract; claims ---	1-17
A	OGUCHI, MINORU ET AL: "Molecular Design, Synthesis, and Hypoglycemic Activity of a Series of Thiazolidine-2,4-diones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2000), 43(16), 3052-3066, XP002242679 the whole document ---	1-17
A	US 2002/082425 A1 (DESIMONE ROBERT W ET AL) 27 June 2002 (2002-06-27) abstract; claims ---	1-17 --/--

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

11 March 2004

19/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/03277

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 25921 A (GARCIA HERVE ;LEON PATRICK (FR); BRIEN MICHAEL K O (US); REILLY LA) 18 June 1998 (1998-06-18) page 1 ----	1-17
A	WO 00 12089 A (HUNGATE RANDALL W ;KOESTER TIMOTHY J (US); BILODEAU MARK T (US); M) 9 March 2000 (2000-03-09) abstract; claims -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on patent family members

PC1/FR 03/03277

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0638568	A	15-02-1995	FR	2707984 A1		27-01-1995
			AT	143955 T		15-10-1996
			AU	674759 B2		09-01-1997
			AU	6860594 A		02-02-1995
			CA	2128560 A1		24-01-1995
			DE	69400692 D1		14-11-1996
			DE	69400692 T2		07-05-1997
			DK	638568 T3		24-03-1997
			EP	0638568 A1		15-02-1995
			ES	2095726 T3		16-02-1997
			GR	3021770 T3		28-02-1997
			HK	56697 A		09-05-1997
			JP	7053548 A		28-02-1995
			NZ	264062 A		27-04-1995
			US	5492912 A		20-02-1996
			US	5500426 A		19-03-1996
			ZA	9405423 A		01-03-1995
US 2002082425	A1	27-06-2002	US	6271241 B1		07-08-2001
			AU	4055400 A		23-10-2000
			CA	2369549 A1		12-10-2000
			EP	1165519 A1		02-01-2002
			JP	2002541146 T		03-12-2002
			WO	0059887 A1		12-10-2000
WO 9825921	A	18-06-1998	AP	1063 A		26-04-2002
			AU	738581 B2		20-09-2001
			AU	5360798 A		03-07-1998
			BG	63805 B1		31-01-2003
			BG	103484 A		30-06-2000
			BR	9713705 A		09-05-2000
			CA	2274630 C		03-10-2000
			CN	1394859 A		05-02-2003
			CN	1240445 A ,B		05-01-2000
			EA	1989 B1		22-10-2001
			EP	0946550 A1		06-10-1999
			HK	1023998 A1		02-05-2003
			HU	0000342 A2		28-10-2000
			JP	2001506626 T		22-05-2001
			KR	2000057505 A		15-09-2000
			NO	992795 A		10-08-1999
			SK	71199 A3		11-07-2000
			WO	9825921 A1		18-06-1998
			US	6143894 A		07-11-2000
			US	6235909 B1		22-05-2001
			ZA	9711035 A		15-06-1998
WO 0012089	A	09-03-2000	AU	760020 B2		08-05-2003
			AU	3078999 A		21-03-2000
			CA	2341409 A1		09-03-2000
			EP	1109555 A1		27-06-2001
			JP	2002523459 T		30-07-2002
			WO	0012089 A1		09-03-2000
			US	6162804 A		19-12-2000
			US	6465484 B1		15-10-2002

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03277

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D471/04 A61K31/44 // (C07D471/04, 235:00, 221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 638 568 A (ADIR) 15 février 1995 (1995-02-15) abrégé; revendications ---	1-17
A	OGUCHI, MINORU ET AL: "Molecular Design, Synthesis, and Hypoglycemic Activity of a Series of Thiazolidine-2,4-diones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (2000), 43(16), 3052-3066, XP002242679 1e document en entier ---	1-17
A	US 2002/082425 A1 (DESIMONE ROBERT W ET AL) 27 juin 2002 (2002-06-27) abrégé; revendications ---	1-17 -/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (elle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgarion orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/03277

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 98 25921 A (GARCIA HERVE ;LEON PATRICK (FR); BRIEN MICHAEL K O (US); REILLY LA) 18 juin 1998 (1998-06-18) page 1 ----	1-17
A	WO 00 12089 A (HUNGATE RANDALL W ;KOESTER TIMOTHY J (US); BILODEAU MARK T (US); M) 9 mars 2000 (2000-03-09) abrégé; revendications -----	1-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

PCT/FR 03/03277

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 0638568	A	15-02-1995	FR 2707984 A1 AT 143955 T AU 674759 B2 AU 6860594 A CA 2128560 A1 DE 69400692 D1 DE 69400692 T2 DK 638568 T3 EP 0638568 A1 ES 2095726 T3 GR 3021770 T3 HK 56697 A JP 7053548 A NZ 264062 A US 5492912 A US 5500426 A ZA 9405423 A	27-01-1995 15-10-1996 09-01-1997 02-02-1995 24-01-1995 14-11-1996 07-05-1997 24-03-1997 15-02-1995 16-02-1997 28-02-1997 09-05-1997 28-02-1995 27-04-1995 20-02-1996 19-03-1996 01-03-1995
US 2002082425	A1	27-06-2002	US 6271241 B1 AU 4055400 A CA 2369549 A1 EP 1165519 A1 JP 2002541146 T WO 0059887 A1	07-08-2001 23-10-2000 12-10-2000 02-01-2002 03-12-2002 12-10-2000
WO 9825921	A	18-06-1998	AP 1063 A AU 738581 B2 AU 5360798 A BG 63805 B1 BG 103484 A BR 9713705 A CA 2274630 C CN 1394859 A CN 1240445 A , B EA 1989 B1 EP 0946550 A1 HK 1023998 A1 HU 0000342 A2 JP 2001506626 T KR 2000057505 A NO 992795 A SK 71199 A3 WO 9825921 A1 US 6143894 A US 6235909 B1 ZA 9711035 A	26-04-2002 20-09-2001 03-07-1998 31-01-2003 30-06-2000 09-05-2000 03-10-2000 05-02-2003 05-01-2000 22-10-2001 06-10-1999 02-05-2003 28-10-2000 22-05-2001 15-09-2000 10-08-1999 11-07-2000 18-06-1998 07-11-2000 22-05-2001 15-06-1998
WO 0012089	A	09-03-2000	AU 760020 B2 AU 3078999 A CA 2341409 A1 EP 1109555 A1 JP 2002523459 T WO 0012089 A1 US 6162804 A US 6465484 B1	08-05-2003 21-03-2000 09-03-2000 27-06-2001 30-07-2002 09-03-2000 19-12-2000 15-10-2002